

氏 名 山本 佳生
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第287号
学位授与年月日 平成20年3月5日
審査委員 主査 教授 森田 栄伸
副査 教授 大谷 浩
副査 教授 齊藤 洋司

論文審査の結果の要旨

肝は旺盛な再生能力を持つことが知られているが、いかなるシグナルにより、生体に最適な肝容量で再生が終了するのかについては未だ解明されていない。申請者は、肝組織の Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ) が広範肝切除後の肝再生で果たす役割と、外因性アゴニストであるピオグリタゾン (PGZ) 投与の影響について検討した。

ラット 70%肝切除モデルにおいて、肝容量の再生は切除後約 120 時間で終了するが、肝再生中の PPAR γ 発現は、対照群と比べ、肝切除後 24 時間で低下の後、48 -120 時間で有意に再上昇し、PPAR γ の内因性リガンドである血清 15-deoxy- \cdot 12, 14-prostaglandin (15d-PGJ2) は 72 - 120 時間で上昇した。すなわち、PPAR γ と 15d-PGJ2 は、ともに肝再生終末期に肝再生を調節していることが示唆された。次に、PGZ 投与群では、対照群と比べて PPAR γ 発現が 24 時間で有意に上昇し、血清 15d-PGJ2 は 12 -24 時間で高値を示した。また、PGZ 投与群で肝細胞の PCNA 発現、肝重量体重比のいずれもが低下し、細胞周期調節蛋白である p27 の発現は上昇していた。

以上のことより、肝細胞 PPAR γ と血清 15d-PGJ2 は、ともに肝再生終末期に肝再生を抑制的に調節していることが明らかとなった。また、肝再生中の PGZ 投与は、内因性リガンドを誘導して PPAR γ を刺激し、細胞周期調節因子の発現を増強することにより肝再生を遅延させる危険性が示唆された。